

## 8

特集 小児・思春期糖尿病治療の現状と展望

## 単一遺伝子糖尿病

横田一郎

国立病院機構 四国こどもとおとなの医療センター 小児内分泌・代謝内科

単一遺伝子異常による糖尿病は、膵β細胞機能にかかわるものと、インスリン作用の伝達機能にかかわるものに分類される。小児期に診断される例の大多数は、膵β細胞機能にかかわるものであり、分子遺伝学の進歩により、新生児糖尿病(ATP感受性カリウムチャンネル構成遺伝子やインスリン遺伝子)、常染色体優性家族性糖尿病(MODY)(HNF系遺伝子やグルコキナーゼ遺伝子)などの臨床分類と原因遺伝子が判明している。その過程で、①臨床的に1型、2型として分類されていた糖尿病のなかに、単一遺伝子異常による糖尿病が見つかる、②新生児糖尿病の原因遺伝子とされている遺伝子異常が、小児期や成人期発症例に見つかる、③MODYの原因とされている遺伝子異常が孤発例で見つかる、などの例が次々と報告されており、臨床的診断名と成因的分類との関係を今一度整理し、理解することが必要である。

## はじめに

日本糖尿病学会による糖尿病の成因分類においては、1型、2型糖尿病に分類されない「その他特定の機序・疾患によるもの」をA. 遺伝因子として遺伝子異常が同定されたもの、B. 他の疾患、条件に伴うものに分類し、Aはさらに①膵β細胞にかかわる遺伝子異常、②インスリン作用の伝達機構にかかわる遺伝子異常に分類されている。本稿においては、①、②に分類される単一遺伝子異常糖尿病の成因と治療について順に述べる(図1)<sup>1,2)</sup>。

## 膵β細胞機能にかかわる遺伝子異常

## ① 新生児糖尿病

生後6ヵ月以内に発症する1型糖尿病はきわめてまれであり、通常生後6ヵ月以内に発症する糖尿病を新生児糖尿病と総称する。大別して、永続性糖尿病(permanent neonatal diabetes; PNDM)と一過性糖尿病(transient neonatal diabetes; TNDM)とに分類される。

## 新生児永続性糖尿病(PNDM)

PNDMの成因として最も多いのは、膵β細胞におけるATP感受性カリウム(K<sub>ATP</sub>)チャンネルを構成するサブユニットであるKir6.2(KCNJ11)あるいはSUR1(ABCC8)の片アレル変異であり、続いてインスリン遺伝子(INS)の片アレル変異によるものである。それ以外には、GCK、EIF2AK3、FOXP3などが新生児糖尿病の原因遺伝子

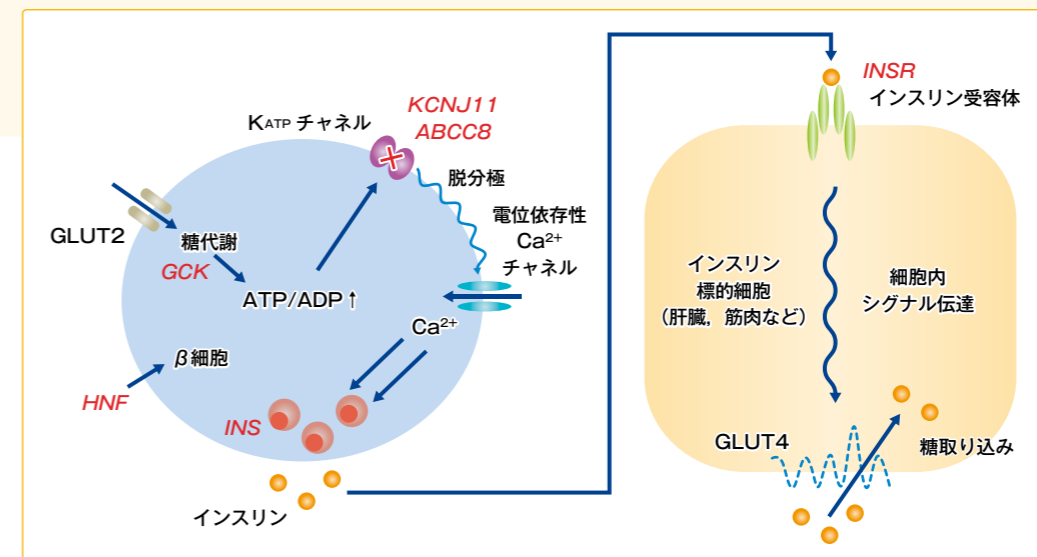
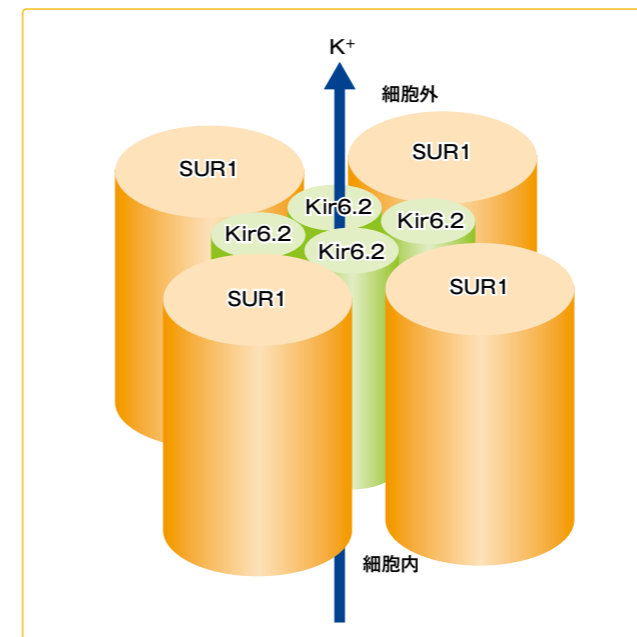


図1 インスリン分泌・作用経路と単一遺伝子異常による糖尿病関連遺伝子の関係

図2 K<sub>ATP</sub>チャンネルの構造

として報告されている。

K<sub>ATP</sub>チャンネルは、KCNJ11遺伝子とABCC8遺伝子に各々コードされた4つの孔形成Kir6.2サブユニットと4つのSUR1調整サブユニットで形成されるヘテロ8量体である(図2)。KCNJ11遺伝子とABCC8遺伝子の変異により

K<sub>ATP</sub>チャンネルの閉鎖が妨げられ、高血糖に反応したインスリン分泌が起こらなくなることが、PNDMの最も多い原因であり<sup>3)</sup>、後述するTNDMの2番目に多い原因である<sup>4)</sup>。

KCNJ11遺伝子に変異をもつ患者の大多数(90%)は、TNDMではなくPNDMを発症する。一方、ABCC8遺伝